



TITLE:

Mitomycin C大量衝撃療法が著効を示した陰茎癌の1症例 組織学的およびオートラジオグラフィーによる経時的観察

AUTHOR(S):

加藤, 篤二; 吉田, 修; 宮川, 美栄子

CITATION:

加藤, 篤二 ...[et al]. Mitomycin C大量衝撃療法が著効を示した陰茎癌の1症例 組織学的およびオートラジオグラフィーによる経時的観察. 泌尿器科紀要 1968, 14(3): 188-198

ISSUE DATE:

1968-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119847>

RIGHT:

Mitomycin C 大量衝撃療法が著効を 示した陰茎癌の1症例

—組織学のおよびオートラジオグラフィ—による経時的観察—

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

加 藤 篤 二
吉 田 修
宮 川 美栄子

A CASE OF PENILE CANCER, WITH AN EXCELLENT RESPONSE TO A MASSIVE DOSE OF MITOMYCIN C

PATHOHISTOLOGICAL AND RADIOAUTOGRAPHICAL OBSERVATIONS

Tokuji KATO, Osamu YOSHIDA and Mieko MIYAKAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. T. Kato, M. D.)

Administration of a massive dose (1 mg/kg) of mitomycin C attempted to a 73-year-old man suffering from penile cancer with metastases to the both inguinal lymph nodes resulted in a remarkable effect.

Biopsy was performed before the therapy and 24 hours, 10 days and 20 days after the administration of mitomycin C. The specimens were immediately placed in a solution contained tritiated thymidine in tissue culture medium, and incubated at 37°C for 2 hours. Then the tissues were fixed in a 10 % neutral formalin for 24 hours. At the end of fixation, the tissue sections were made for routine histological examinations with H & E stain, as well as autoradiographic studies by means of stripping film method with exposure for 28 days at 4°C.

The results obtained are summarized as follows.

1) Before the administration of mitomycin C: The H & E stain section showed squamous cell carcinoma. Autoradiograms on the same tissue disclosed high DNA synthesis with the findings of 40~50 grains per cell and 4.1 % labeling index.

2) 24 hours after the administration of mitomycin C: The H & E stained section revealed moderate alterations of the tumor cells and round cell infiltration. The radioautogram showed moderate quality of DNA synthesis, 40±grains per cell, with the labeling index of 4.1 %.

3) 10 days after the treatment: Degenerative changes of the tumor cells, especially in their nuclei, was distinctly demonstrated. A shrinkage of the nuclei was observed with more intense basophilic stainability. Karyolysis and giant cell formations were also seen. The tumor tissue showed marked round cell infiltration. The grade of ³H-thymidine incorporation was low, showing 30±grains per cell. The labeling index of the same tissue was 2.4 %.

4) 20 days after the treatment: The lesion histologically consisted of necrotic tissue with fibrosis and cellular infiltration. No labeled cell was recognized.

緒 言

現在使用されている抗腫瘍剤は多種類におよび、しかも次々と新しい、より強力な抗癌物質が開発されつつある。これらの中には、1955年にわが国で発見、開発された¹⁾²⁾ Mitomycin Cのように、各種の腫瘍細胞に強力な制癌効果を示し、broad spectrum を有するすぐれた抗腫瘍剤もある。癌の化学療法の進歩のためには、より強力で安全な抗癌物質の開発が待望されていることはいうまでもないが、一方では、Mitomycin Cのように臨床的に信頼性のある抗癌剤を、より安全により効果的に使うには、いかにすればよいかということは、現時点においてわれわれ臨床医に課せられた、最も重要な課題の一つと考える。

従来 Mitomycin C の全身投与法としては、大別して少量連続投与法や、大量間歇投与法が行なわれているが理想的な投与形式の確立からはほど遠いといえる。

Mitomycin C は癌細胞の核崩壊に非常に速効的に作用するといわれている。したがって実際には、血中濃度をある時間のみ集中的に高度にしてこれを作用させ、あとは体内に残る余分のものを中和してしまうことにより、他の体細胞におよぼす影響を最少限度におさえ、副作用の軽減をはかるという意図のもとに³⁾、最近新しい投与方法が考え出され、従来極量とされていた1 mg/kg という大量も one shot で投与できるようになった。われわれの教室でもすでに何例かに、この方法を試みてきたが、その中に著効を示した症例を経験し、経時的に組織学的変化およびオートラジオグラフィ上の変化を追求し得たので報告する。

症 例

73才、男子、農業。

主訴：陰茎部腫瘍および両側鼠径部腫瘍。

既往歴：結核、性病等特記すべきものなし。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：1967年3月頃、左鼠径部の腫瘍に気づいたが、疼痛もなく、なんら苦痛がないために放置した。5月頃になり陰茎部の腫瘍にも気づき、同時に左鼠径部の腫瘍もさらに増大し、当時ある病院で手術をすす

められたにもかかわらず、自覚的に何ら症状はなく、疼痛も排尿困難もないため放置した。しかしその後陰茎部および左鼠径部の腫瘍は増大するのみであり、右鼠径部にも腫瘍に触れるようになったため7月当科に入院した。

入院時所見：体格中等度、栄養普通、顔貌正常、頸部リンパ節触知せず。胸部打聴診上異常なし。肝脾に触れず。両腎下極を触知す。脈搏80、緊張良好、整、血圧150/80 mmHg、左鼠径部に約7×5 cm のリンパ節腫瘍を認める。右鼠径部にも2×1.5 cm 程度のリンパ節5～6個触知する。陰茎は包茎を示し、包皮口より乳頭状の腫瘍が外部に現われ、亀頭、外尿道口は判明できない。また腫瘍の包皮への穿孔は認めない (Fig. 16)。

一般検査成績：

EKG：左室肥大、血沈：平均 26.7mm、赤血球数：361×10⁴、血色素量：78%，白血球数：5,300、Ht：34.5%、粒球数：23.2×10⁴、出血時間：2分10秒、凝固時間：9分30秒、毛細管抵抗：-80mmHg、アルカリフォスファターゼ：12.0 K.A.、酸フォスファターゼ：2.5、GOT：13.5、GPT：5.0、血清総蛋白：7.2 g/dl、BUN：26.0 mg/dl、クレアチニン：1.09 mg/dl、血清P：3.49 mg/dl、黄疸指数：2、Co：4、Cd：7、CCF：2～3、BSP：30分 5%↓、45分 0%、CRP：(-)、ASLO：50 T.U. W.R：(+).

経過：

以上のような一般検査終了後、直ちに Mitomycin C 投与を行なった。投与方法は Table 1 に示すごとくで、MMC 1 mg/kg すなわち 50 mg を 5% 糖液 150cc に溶解し、3分以内に点滴静注する。次いでセット内の Mitomycin C を洗うとともに注射針内の凝固を防ぐ目的で、5%糖液を10分間ゆっくり点滴し、ついで余分の Mitomycin C を中和し、毒性を打消すために、Mitomycin C を注入し終ってから10分後にあたるが、チオ硫酸ソーダ 400 mg/kg すなわち市販の10% 20 ml のデドキシソール10本を使用、これを約20分間で点滴静注した。

Table 1 MMC 投与方法
Super large dose administration of Mitomycin C

1. MMC 1 mg/kg を 5% 糖液 100～150 ml に溶解し点滴静注 (2～3分以内)
2. 5% 糖液点滴 10分
3. MMC 静注 10分後、チオ硫酸ソーダ 400 mg/kg を20分間 点滴静注

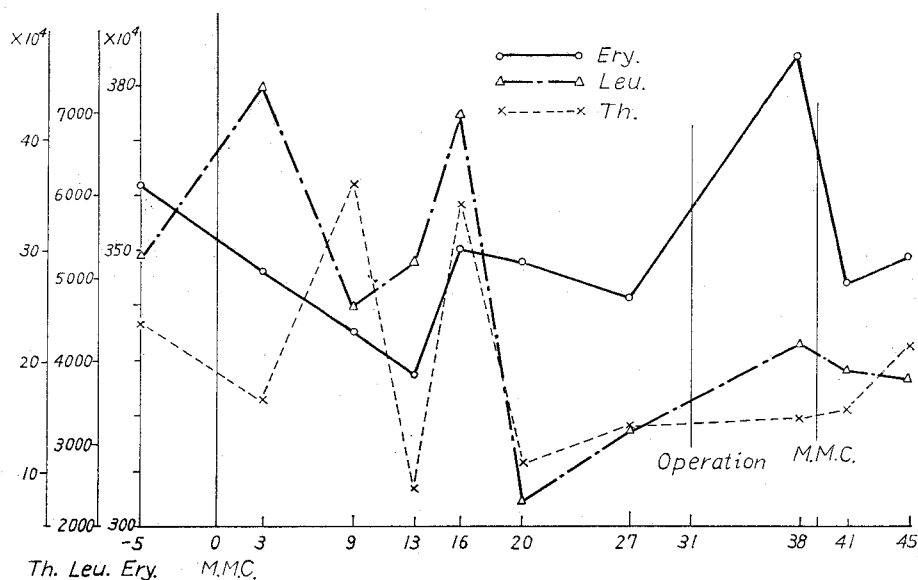


Fig. 1 Changes of Clinical Data.

Table 2 Clinical data.

	Ery. $\times 10^4$	Hb. %	Leu.	Ht. %	Throm. $\times 10^4$	bleeding time.	coagulating time.
20/VII	361	78	5300	34.5	23.2	2°10'	9°30'
28/VII	346	70	7300	34.0	17.3	2°00'	9°00'
3/VIII	335	69	4700	30.5	36.6	2°20'	8°00'
7/VIII	328	62	5200	33.0	9.9	2°30'	8°00'
10/VIII	350	67	7000	31.5	34.2	2°00'	8°30'
14/VIII	348	67	2300	32.5	10.1		
21/VIII	341	67	3200	33.5	13.6		
28/VIII	385	73	4200	35.0	13.8		9°00'
31/VIII	344	70	3900	32.0	14.0		
4/IX	348	67	3800	32.5	21.1	2°10'	8°30'

このような投与方法で Mitomycin C 50 mg 投与後、15分位で著明な悪寒戦慄をきたしたが、数分後にはおさまり、以後何ら副作用は認められなかった。また、Mitomycin C 投与後は、考えられる種々の副作用や⁴⁾³⁾⁶⁾、白血球、栓球数減少等に伴う出血傾向や感染予防の目的で、各種の白血球増多剤、抗生物質、副腎皮質ホルモン、止血剤、B₆、B₁₂、増血剤、蛋白同化ホルモン、アミノ酸製剤をかなり強力に投与し、輸血も必要に応じて行なった。

投与後の臨床検査の経過は、Fig. 1, Table 2, 3, に示すごとくである。Fig. 1 のグラフでは0点が第1

Table 3 Clinical data.

	20/VII	28/VIII	4/VIII	11/VIII	28/VIII	4/IX
Total Protein	7.2	6.6	6.8	8.0	7.0	6.0
B. U. N.	26.0	32.5	15.0	19.5	20.0	25.0
Al-Phosph	12.0	11.0	6.0	9.0	11.0	11.0
Acid-Phosph	2.5	2.0	1.8	3.8	3.0	0.8
GOT	13.5	15.5	13.5	20.5	30.5	15.5
GPT	5.0	9.5	11.5	9.5	12.5	9.5
M. G.	2	3	3	3	5	3
Co	4	4	4	3	3	3
Cd	7	8	8	10	9	9
C. C. F.	2-3	3-4	3	2-3	2-3	2-3
BSP 30'	5%↓	5-10%	5%	15%	5%↓	5%↓
BSP 45'	0	5%↓	5%↓			

回目の Mitomycin C 投与日を示す。赤血球数の変動はほとんどないが、全体に軽度の貧血を示す。白血球数の減少もさほど著明でなく、投与20日後に一時2,300に減少したが、その後は徐々に回復の傾向を示した。栓球数は約2週間後および20日後に急に減少しているが、これもその後は白血球同様、回復の傾向を示した。なお、この間の出血時間、凝固時間、肝機能、腎機能等も Table 2, 3, のごとく特に異常をきたすことはなかった。

この間、局所の腫瘍およびリンパ節腫脹は、著明に縮小し、鼠径部リンパ節は3日後にはおよそ2/3の大きさになり、1カ月後には拇指頭大～小豆大のものを

数個ふれる程度にまでなった。陰茎も投与4日目で著明に細くなり、同時に包皮の翻転がいくらか可能となり、亀頭および外尿道口を確認し得るようになったので、包皮の環状切除術および腫瘍摘除を行ない、右鼠径部リンパ節の生検を行なった。肉眼的に、摘出したリンパ節は転移腫瘍部の中心壊死を示し、cystを形成しているのを認めた。

一般状態良好なので、Mitomycin C 投与から40日目に、さらに残った腫瘍細胞を制する目的で2回目の投与を行なった。投与後数日して、悪心、食欲不振を訴えたが、これも数日で回復し、1週間後に退院、1967年12月現在、なお健在である。Fig. 17は退院時局所所見を示す。

組織学的検討方法

DNAの合成を阻止するといわれているMitomycin Cの、腫瘍細胞に対する効果を確認する目的で、この症例に対しては、Mitomycin C 50 mg 投与前および投与後24時間目および10日目、20日目の4回にわたり、腫瘍の biopsy を行ない、H-E 染色および³H-thymidine in vitro 標識法によるオートラジオグラフィを用い、Mitomycin C の腫瘍細胞に対する影響をみた。

biopsy を行なった標本は、およそ1 μ c/ccの³H-thymidineを含むTable 4のごとき溶液中に³H-thymidineはspecific activity 5,0c/mMでThe Radiochemical Centerのものを使用した。その後、10% Formalin 固定、型通りに約6 μ のパラフィン切片を作製し、脱パラ後Fuji ET-2F stripping filmで被覆、乾燥後暗箱中4°Cで4週間露光、その後Fuji Rendolで20°C、5分間現像し、Fuji-Fixで定着乾燥後、Haris-Hematoxylinで後染色を行ない、バルサム封入後検鏡した。標本は原則的に強拡大で観察し、1細胞に銀粒子5個以上のとりこみのあった細胞を標識細胞とし、細胞は1標本で約80~200個数えてLabeling Indexを計算した。また同時にパラフィン切片を脱パラ後、型通りのH-E染色を行ない検鏡した。

Table 4 Culture Solution

0.85% Saline	2 cc
TC-Medium 199	4 cc
Calf Serum	4 cc
³ H-Thymidine (10 μ c/cc)	1.1cc

結 果

A. H-E 染色による組織像の変化

Mitomycin C 投与前は、Fig. 4, 5, に示すようなsquamous cell carcinomaの像を呈している。Mitomycin C 投与24時間後の組織像では、すでにFig. 6, 7, に見るように円形細胞浸潤が認められるが、腫瘍細胞の変性は、まだあまり著明ではない。Mitomycin C 投与10日後になると、Fig. 8, 9, のごとく円形細胞浸潤が著明に認められるとともに、腫瘍細胞の変性もかなり強くなっているのがみられる。その主な変化は、強い核濃縮、核水腫、核質融解、核消失、細胞質空胞変性であり、20日後の組織像では、Fig. 10, 11, のごとく円形細胞浸潤の他、fibrosisが著明になり、腫瘍細胞も凝固壊死の状態におちいつている。

B. オートラジオグラフィにみる³H-thymidine とりこみの変化

Mitomycin C 投与前における³H-thymidineのとりこみは、1細胞あたりの粒子数がおおよそ、40~50の間にあり、標識率は9.1であった(Fig. 12)。

24時間後のオートラジオグラム活性度は、いくらか低下し、粒子数は40以下のものが多く、標識率も4.1と投与前のもの約1/2に低下している(Fig. 13)。

10日後の組織の標識率は2.4である(Fig. 14)。

20日後の組織では標識細胞を全く認めなかった(Fig. 15)。

考 按

A. MMCの投与方法の検討

悪性腫瘍の化学療法にさいし、少量連続投与と大量間歇投与のいずれが良いかはまだ諸家の見解の一致をみていない所である。

この問題は副作用と治療効果の2点から検討する必要がある。また抗癌剤の種類によっても相違がある。大量間歇投与の方が少量持続投与に勝っていると考えられるのは、薬物を少量あて分割して長期連続使用すると、腫瘍細胞の薬剤耐性出現、毒作用の強度の集積があり、ときには腫瘍の発育促進すら惹起する可能性があるが、大量間歇投与ではこれらの欠点を除くことができるからである。

しかしいずれの抗癌剤についても、大量間歇投与の方が良いかというとはそうではなく、たと

えば最近の Bock et al (1967)⁹⁾ の cyclophosphamid (Endoxan) についての報告では, cyclophosphamid の大量間歇投与は, 少量連続投与を施行した群よりも生存期間がむしろ短いと述べているごとくである。

さて MMC については大量間歇, 少量連続のいずれの投与法が良いであろうか。

石井 (1962)⁹⁾ は Carcinophycin, MMC の投与法に関する動物実験では, 間歇投与法が副作用が少なく延命効果のあることを認め, 北条 (1961)¹⁰⁾ はラットの吉田肉腫, エールツヒ癌, S-180などの皮下結節型を治療する際にも間歇投与の方が優れていることを実証した。Sokoloff et al (1959)¹¹⁾ も Ehrlich 癌および S-180を用いて, 数日の間隔をおいて MMC を投与し, 副作用が少なく全量として大量を使用でき, しかもきわめてよい成績をえたことを発表している。

島田等 (1962)¹²⁾ は臨床実験で, MMC の副作用の発現は 1~2 mg 連日投与群では投与量が 20mg までに現われるものが最も多く, 4~6 mg 週 2 回投与群では投与総量が 21~40 mg, 8~10 mg 週 2 回投与群では投与総量が 41~60 mg で出現するものが多いことを報告した。

このように少量連続投与よりも大量間歇投与の方がより優れているとの data が多いことから, 1 回量を大量に投与する方法, すなわち衝撃投与法が服部等 (1961)¹²⁾, 松永等 (1963)⁵⁾ により考えられ, さらに坪井等 (1967)³⁾ によって MMC 1 mg/kg を投与後チオ硫酸ソーダで中和する方法が発表された。

1967年の第5回日本癌治療学会総会では¹⁴⁾, この MMC 大量衝撃投与法に関して活発な討議が行なわれ, その優れたことを支持する研究が多数発表された。

われわれも泌尿器科領域における悪性腫瘍に対し, MMC 大量衝撃投与法を行ない良い成績を得つつあるが, その結果については, 別の機会に報告したい。

B. オートラジオグラフィと細胞核 DNA
水素の同位元素の1つである ^3H は, $^3\text{H} \xrightarrow{\beta} ^3\text{He}$ に従って β 崩壊を行なうが, この β 線がもつ

エネルギーは, 他の各種の β 線放出体に比べて著しく低く, オートラジオグラフ用感光乳剤中の飛程は最大 2μ 程度であるが, その約 90% は 0.2μ で吸収されてしまうといわれている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。したがってこの低エネルギー β 線を利用することによって, 約 0.2μ の分解能を得ることができるようになり, 従来の組織レベルのオートラジオグラフィから, 細胞レベルそして電子顕微鏡レベルのオートラジオグラフィも可能になったのである。しかも ^3H は ^{14}C 等と異なり標識化も容易であり¹⁵⁾, Hughes 等によって, DNA の特異的な前駆物質であるとされている ^3H -thymidine が合成されるに至り¹⁸⁾¹⁹⁾, 細胞レベルでの DNA 合成の研究, 細胞増殖の動態, 分析等の面でオートラジオグラフィが広く応用されるようになったのである¹⁸⁾。

^3H の β 線エネルギーの約 90% が感光乳剤の 0.2μ 厚で吸収されるため, 乳剤の銀粒子の直径がおおよそ $0.2\sim 0.3\mu$ であることより, β 線のほとんどのものが, ただ 1 個の感光粒子を還元させることになる¹⁵⁾。従って細胞核上の grain count は, 核中に含まれる ^3H 原子の数におおよそ比例すると考えられるわけである。しかしここで厳密に考えるなら實際上, 細胞核と emulsion の空間的關係の不均一性はさけられぬことであり, 個々の細胞核についての grain count と核中 ^3H 原子の数が比例するとはいえぬ場合の方が多くなる¹⁸⁾。したがって, この誤差をより小さくするために, ある細胞集団の中で grain count の平均を出して比較するならば, これがその細胞群の核中に含まれる ^3H 原子の相対数に比例すると考えることはよいと思われる。

体細胞核分裂 mitosis は, 従来の組織学的研究方法によって形態学的所見を指標として追求し得る分裂期 mitotic stage (t_M) と, それよりもはるかに長く, 形態学的に追求し得ない期間 resting stage, interphase とから成っている。この interphase は Fig. 2 のように, DNA 合成を指標に前合成期 (t_1), 合成期 (t_s), 前分裂期 (t_2) の 3 期にわけられている。thymidine は先にも述べたように, DNA の特異的前駆物

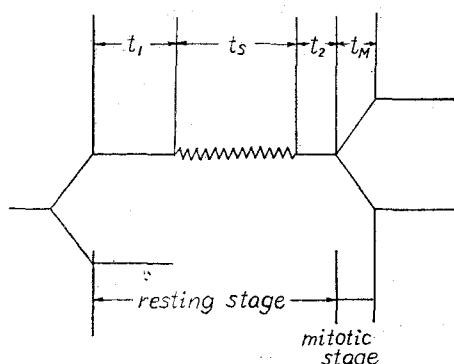


Fig. 2 Cell Cycle

質であり、細胞核内の合成されつつある DNA にのみ選択的にとりこまれるものである²⁰⁾。したがって ^3H -thymidine はこの合成期 (t_s) にある細胞にのみとりこまれるのである。

したがって $LI = 100 \times \frac{t_s}{t_g}$ が成立つ。

ただし LI = labeling Index

t_g = generation time

$$\therefore t_g = \frac{100 \cdot t_s}{LI}$$

$$\text{すなわち } t_g \propto \frac{t_s}{LI} \dots\dots\dots (1)$$

Fig. 3 は、diploid の体細胞が、その cell cycle 中に示す DNA 量の変動を示している¹⁸⁾。この系の細胞は t_1 の間は $2n$ の状態にとどまり、 t_s に入ると一定の割合で DNA を合成し、 t_s の終りには $2(2n)$ の DNA 量をもつに至ると考えられる。

この細胞が t_s の中で、単位時間 Δt の間、 ^3H -thymidine をとりこみ、その間に ^3H -DNA を ΔDNA だけ合成したとすると、細胞核上の

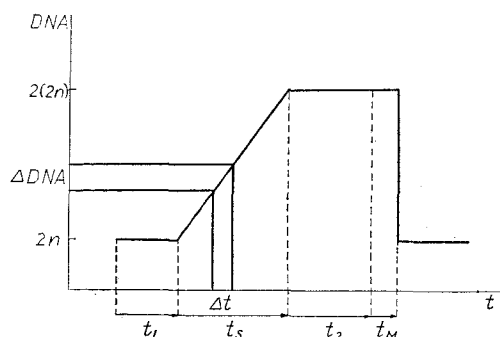


Fig. 3 A Change of DNA in a Cell Cycle

grain count (Gr) の平均は核中に含まれる ^3H 原子の平均数に比例するとみなせるから、

$\Delta\text{DNA} \propto \text{Gr}$ となる。

また Fig. 3 より明らかなごとく、

$$\frac{\Delta t}{\Delta\text{DNA}} = \frac{t_s}{2n}$$

$$\therefore t_s = \frac{2n \cdot \Delta t}{\Delta\text{DNA}}$$

$$\therefore t_s \propto \frac{2n \cdot \Delta t}{\text{Gr}}$$

ここで $2n \cdot \Delta t = \text{constant}$ であるから、

$$t_s \propto \frac{1}{\text{Gr}} \quad \text{これを(1)に代入して}$$

$$t_g \propto \frac{1}{LI \cdot \text{Gr}} \dots\dots\dots (2)$$

したがって、この場合 t_s がわからなくとも、二つの細胞集団の相互の t_g を比較することができることになる¹⁸⁾。

C. Mitomycin C 投与と細胞核 DNA

われわれのデーターをみると Table 5 に示す

Table 5 Change of ^3H -Thymidine Uptake

	Labeling Index	Grain Count
before	9.1	40~50
after 24 ^h	4.1	40>
10 days	2.4	30>
20 days	0	

ように、Mitomycin C 投与24時間後で、組織学的にはまだ著明な変化のない時期において、すでに LI はおよそ $1/2$ に下っており、Gr. も減少している。このことは、(2) 式からわかるように generation time が長くなっていることになり、すなわち分裂速度がおそくなっているとも考えられ、細胞分裂がかなり傷害されていることが、うかがわれるわけである。これは、10日目、20日目と次第に著明になっている。

Mitomycin C の作用機序に関する基礎的研究の中で、Mitomycin C は大腸菌 B 株に対して、増殖および蛋白、ならびに RNA の合成を阻害しない濃度範囲で選択的に DNA の生合成のみを阻害することが示され、これをもって Mitomycin C のもつ強力な抗癌性作用のすべてを考えることはできぬまでも、DNA 合成阻

害作用を無視することはできないといわれているが²⁾、陣内等も^{21) 22)}、胃癌転移リンパ節の組織学的変化を調べて認めているように、細胞核の変化を中心に変性、壊死機転が考えられ^{23) 24) 25)}、組織学的な見地からも DNA 代謝障害を裏づけできると思われるが、さらにオートラジオグラフィの利用により、明らかに ³H-thymidine のとりこみが時間を追って抑制されて行く事実からも Mitomycin C の作用の一面を確認できるものと考ええる。このように、腫瘍細胞の DNA 合成に著明な影響を与える Mitomycin C が、正常体細胞の DNA 代謝にもかなりの影響を与えることは当然ともいえ、特に分裂の盛んな望丸や骨髓系への影響が大きいであろうことは容易に想像できることである。したがって、Mitomycin C の制癌効果を期待し得るに充分な大量を用いながら、これら正常組織におよぼす悪影響をより少なくするために、還元剤であるチオ硫酸ソーダーを中和剤として用い、余分な Mitomycin C の活性を落し、副作用の軽減をはかったことは³⁾、従来の Mitomycin C 投与方法にはみられなかった特徴であり、これによって Mitomycin C の制癌効果をより有効に使用しているといえる。

結 語

1) 両鼠径部リンパ節に転移をきたしている陰茎癌に Mitomycin C 1 mg/kg という大量を用い、著効を示した例において、Mitomycin C 投与前後で経時的に生検を行ない、組織学的ならびに ³H-thymidine を用いた in vitro 標識法 stripping method によるオートラジオグラムで、その変化を追求したので報告した。

2) Mitomycin C 投与前：squamous cell carcinoma の像を示し、autoradiogram 上の標識率は9.1である。

3) 24時間後：腫瘍細胞は投与前とあまり変りないが、円形細胞の浸潤が、所々にみとめられる。autoradiogram 活性度はいくらか低下し、標識率も4.1となる。

4) 10日後：腫瘍細胞の特に核の変性が強く、円形細胞浸潤が著明に認められる。標識率も2.4とさらに低下している。

5) 20日後：腫瘍細胞の壊死、円形細胞浸潤、fibrosis 著明、標識細胞はみとめられなかった。

本論文の要旨は第45回関西地方会において著者の一人宮川が口演発表した。

文 献

- 1) 芝 茂・田口鉄男：マイトマイシンの基礎と臨床，医学書院，1967.
- 2) 芝 茂：マイトマイシンの作用機序，最新医学，14：1831～1837，1959.
- 3) 坪井重雄他：制癌剤投与形式の研究(第3報) —マイトマイシン-C 大量衝撃療法—，癌の臨床，13：166～175，1967.
- 4) 山口 保：消化器癌に対する制癌剤，特に Mitomycin C 大量間歇投与方法を中心として，診療，17：613～618，1964.
- 5) 松永藤雄他：内科領域における抗腫瘍剤の衝撃療法，特に Mitomycin C による大量間歇投与方法について，癌の臨床，9：640～648，1963.
- 6) 松田正策・森 徹：マイトマイシンの奏効せる肺癌治療の1例，日赤医学，14：74～79，1961.
- 7) 松村陽右：³H-Thymidine による早期膀胱癌の臨床病理学的研究，泌尿紀要，13：185～199，1967.
- 8) Bock, H. E., Allner, R, and Gross, R.: Vorteile und Nachteile der hochdosierten chemotherapeutischen Stossbehandlung von bösartigen Geschwulstbildungen. Dtsch. med. Wschr., 92: 641, 1967.
- 9) 石井淳一：外科治療，5：78，1962.
- 10) 北条重久：制癌剤投与方法についての実験的研究，Chemotherapy，9：204，1961.
- 11) Sokoloff, B. et al.: Experimental Studies on Mitomycin C. I. (E.). Growth, 23: 109, 1959.
- 12) 島田信勝他：制癌剤の投与方法とその治療成績(間歇投与方法) Chemotherapy, 10: 290, 1962.
- 13) 服部孝雄他：骨髓移植を利用したMMC大量療法の臨床経験について，癌の臨床：7：232，1961.
- 14) 第5回日本癌治療学会総会抄録集，P. 136～

- 137, 1967.
- 15) 日本放射性同位元素協会編：ラジオアイソトープ講義と実習. 丸善, 東京, 1966.
- 16) 津屋 旭他：Tritium(^3H)の Radioautography の理論と実際. 日本臨床, **19**: 1475~1484, 1961.
- 17) 津屋 旭, 早野 育男：Tritium (^3H) の Radiograph. 最新医学, **15**: 902~912, 1960.
- 18) 妹尾左知丸・高木康敬編集：新細胞学. 朝倉書店, 1967.
- 19) 津屋 旭：In-vivo および In-vitro Autoradiography. 総合臨床, **14**: 62~68, 1965.
- 20) 御園生雄三他：子宮頸癌の組織化学的研究. 第16回日本産婦人科学会宿題報告要旨, 1964.
- 21) 陣内伝之助他：制癌剤 (Mitomycin C) 術前使用による胃癌転移リンパ節の組織学的変化. 癌の臨床, **8**: 533~543, 1962.
- 22) 頼前 博他：マイトマイシンCの臨床使用経験, 特にマイトマイシンC手術前使用の胃癌転移リンパ節におよぼす影響について. 新薬と臨床, **8**: 599~603, 1959.
- 23) 岡田浪速他：悪性腫瘍に対する化学療法の基礎と臨床 (特に Mitomycin C 局所投与法を中心として). 診断と治療, **53**: 168~176, 1965.
- 24) 足高善雄他：マイトマイシンCの婦人科領域悪性腫瘍に対する使用経験. 癌の臨床, **5**: 349~356, 1959.
- 25) 寺中達夫：Mitomycin C の抗腫瘍性に関する研究, 2. Mitomycin C の臨床応用に関する研究. 大阪市立 大学 医学雑誌, **8**: 319~339, 1959.

(1967年11月22日受付)

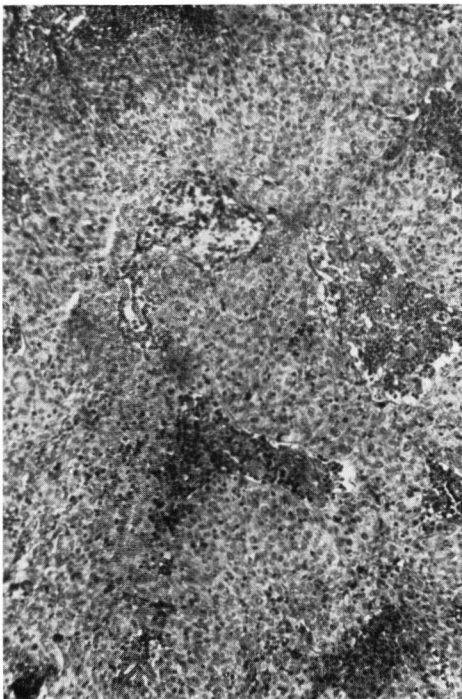


Fig. 4

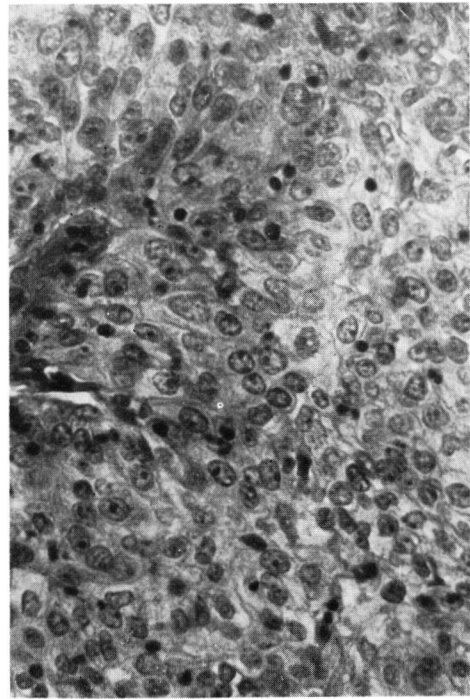


Fig. 5

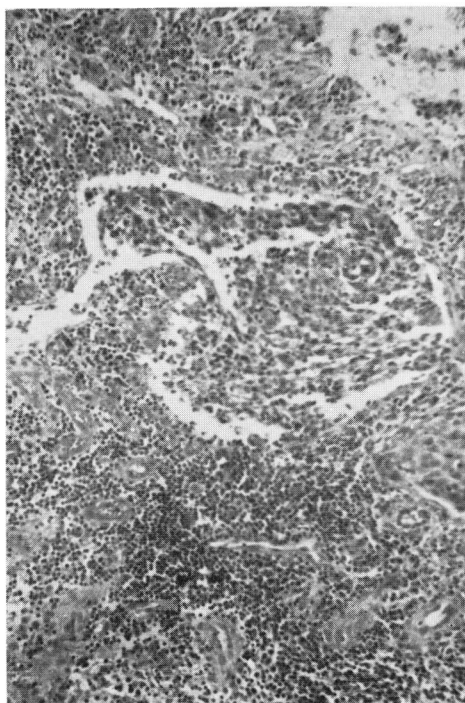


Fig. 6

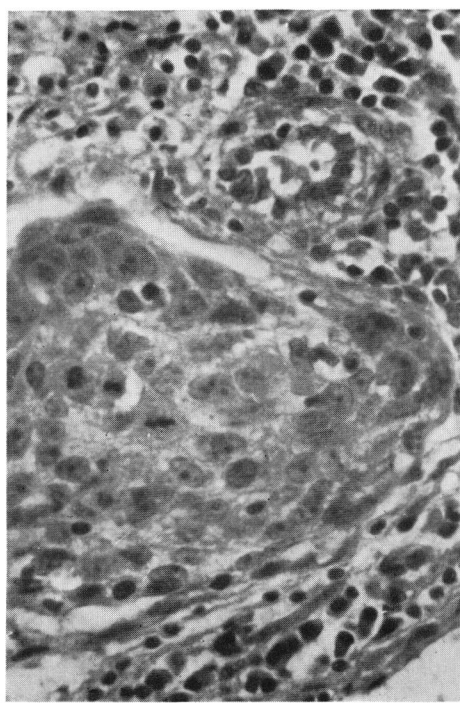


Fig. 7

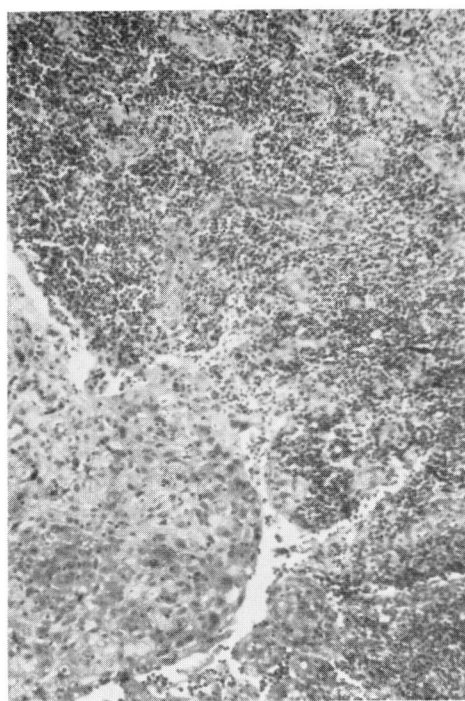


Fig. 8

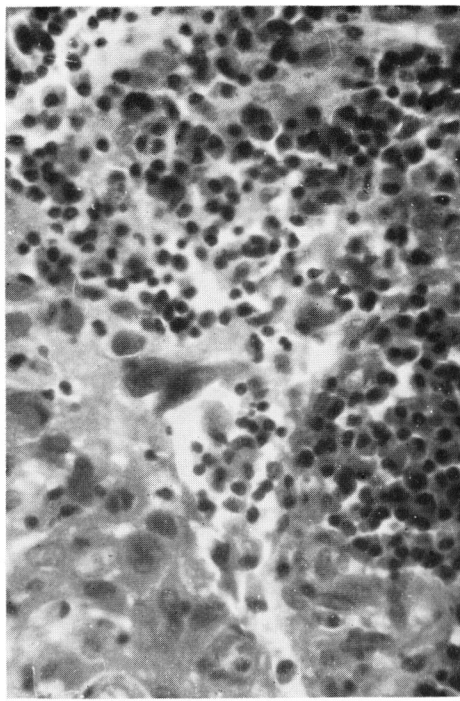


Fig. 9



Fig. 10

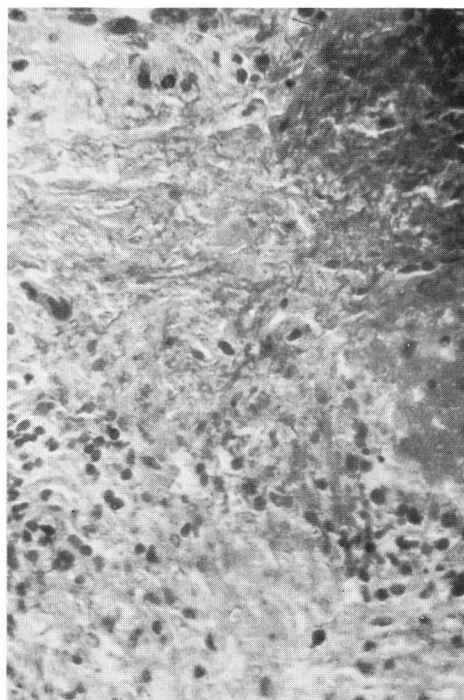


Fig. 11

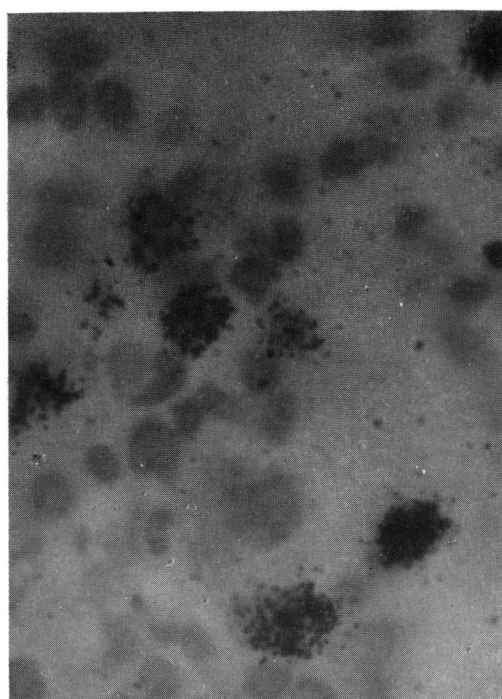


Fig. 12

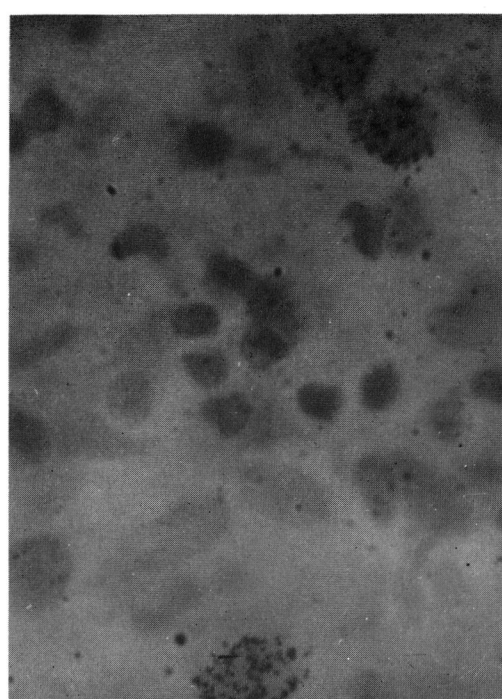


Fig. 13

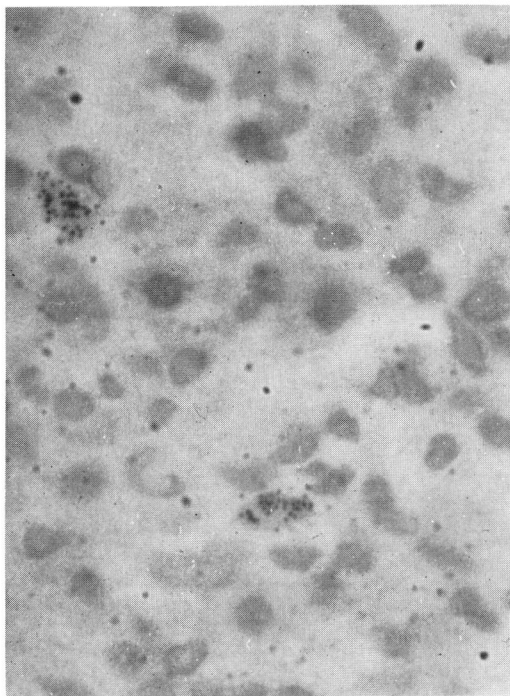


Fig. 14



Fig. 15

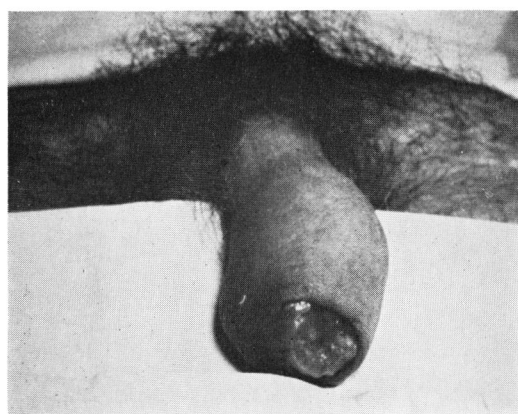


Fig. 16



Fig. 17